

UO'K:616.71-002.5-092:616.34-008.87:575.1

**O'PKADAN TASHQARI A'ZOLAR TUBERCULYOZIDA ICHAK MIKROBIOTASI
XUSUSIYATLARI (ADABIYOTLAR SHARHI)**

*Nazirov Primkul Xujamovich t.f.d., professor Akademik Sh.Alimov nomidagi RIF va
PIATM yetakchi ilmiy xodimi*

*Tuychiev Nuriddin Nazarovich (PhD) Akademik Sh.Alimov nomidagi RIF va PIATM
doktoranti, www.tuychievn07@gmail.com*

*Akademik Sh.Alimov nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan ftiziatriya va pulmonologiya
ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent, O'zbekiston*

Annotatsiya

Ushbu sharhda 71 ta adabiyot manbalari tahlil qilinib, ulardan 40 tasi ichak mikrobiotasi o'rganishga bag'ishlangan. Unda ichak mikrobiotasi buzilishi o'pkadan tashqari azolar tuberculyozi kasalligining patogenezi ta'siri, uning og'irligi va qaytalanish darajasi va tuberculyozga qarshi terapiya haqidagi ma'lumotlarni berilgan.

Kalit so'zlar: tuberculyoz, o'pkadan tashqari a'zolar tuberculyozi kasalligi, suyak-bo'gimlar tuberculyozi, ichak mikrobiotasi, disbioz.

Аннотация

В данном обзоре проанализировано 71 литературный источник, 40 из которых посвящены изучению кишечной микробиоты. Представлена информация о влиянии нарушения кишечной микробиоты на патогенез внелегочного туберкулеза, его тяжесть и частоту рецидивов, а также на противотуберкулезную терапию.

Ключевые слова: туберкулез, внелегочный туберкулез, туберкулез костей и суставов, кишечная микробиота, дисбиоз.

Annotation

This review analyzed 71 literature sources, 40 of which were devoted to the study of the gut microbiota. It provides information on the impact of intestinal microbiota disruption on the pathogenesis of extrapulmonary tuberculosis, its severity and relapse rate, and anti-tuberculosis therapy.

Keywords: tuberculosis, extrapulmonary tuberculosis, bone and joint tuberculosis, gut microbiota, dysbiosis.

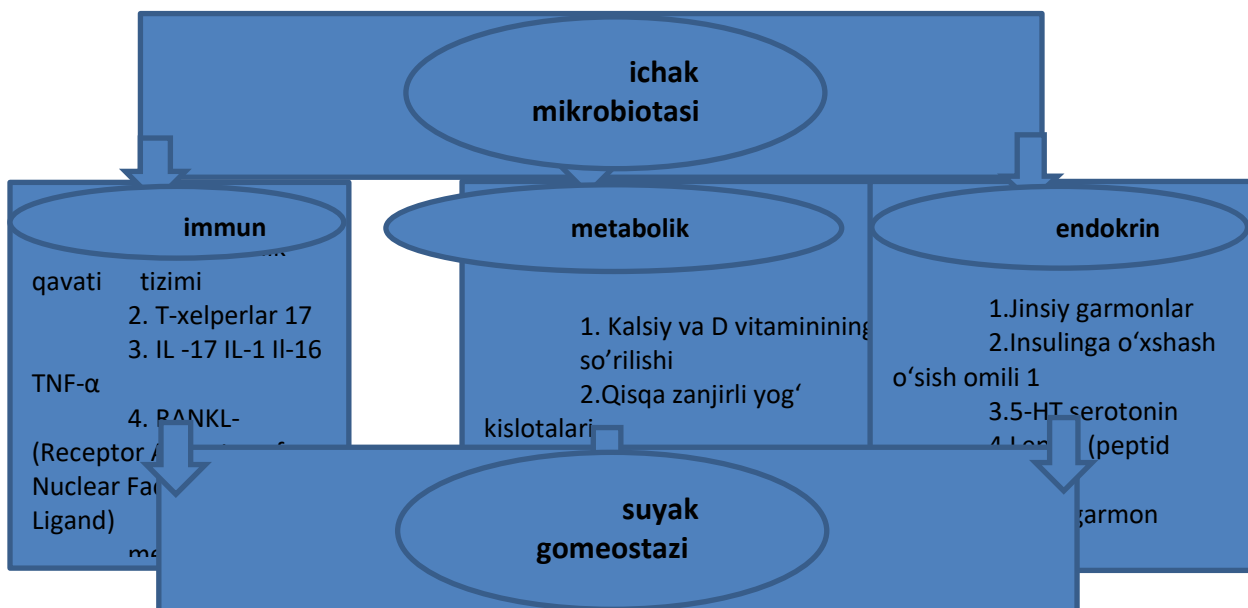
Kirish: Hozirgi kunda tuberculyoz kasalligi dunyoda eng keng tarqalgan yuqumli kasalliklardan biri bo'lib, aholi salomatligiga katta tahdid solmoqda. Jahon sogliqni saqlash tashkilotining (JSST) so'nggi hisobotiga ko'ra, tuberculyoz kasalligiga chalingan odamlarning atigi 5-10 % da faol tuberculyoz kasalligi rivojlansada, faqat 2020 yilda tuberculyoz kasalligi bilan kasallanish darajasi butun dunyo bo'yicha har 100 000 kishiga taxminan 127 ta holatni tashkil etib [1], 2020 yil tuberculyoz kasalligi butun dunyo bo'ylab barcha yuqumli kasalliklar orasida o'limning asosiy sababi bo'lib, 2018 yilda 1,5 million o'limga sabab bo'lgan OIV/OITS dan ham o'zib ketdi. Hozirgi o'zgarish sur'ati yetarli emas; - tuberculyoz kasalligi bilan kasallanishning umumiy pasayishi 2015-2018yillar oralig'ida atigi 6,3% ni tashkil etib, bu 2020 yilgi muhim bosqichga qaraganda ancha sekinroq kechmoqda [13].

Maqsad: O'pkadan tashqari azolar tuberculyozi patogenezi ichak mikrobiotasi fenomeni o'rganildi. Sun 'iy intellekt va multi-omics texnologiyalari va shuningdek PubMed va Google Scholar ma'lumotlar bazalarida (MEDlars onLINE) yordamida ilmiy nashrlarni tizimli

ravishda qidirish amalga oshirildi, bunda tuberculyoz kasalligi bilan og'rigan bemorlarning ichak mikrobiotasini, jumladan, o'pkadan tashqari a'zolar tuberculyozi kasalligini o'rganishga e'tibor qaratildi. Qidiruv so'rovlari 2009-2025 yilgacha bo'lgan davrni qamrab oldi. Qidiruvda tibbiy mavzu sarlavhalarida, Medical Subject Headings keltirilgan kalit so'zlar ishlatilgan: ingliz tilidagi nashrlar orasida "o'pkadan tashqari a'zolar tuberculyozi", "ichak mikrobiotasi" va "disbioz", rus va o'zbek tilidagi nashrlar orasida esa "tuberculyoz", "ichak mikrobiotasi" va "disbioz". Qidiruvni kengaytirish uchun tegishli sharh maqolalari va ularning bibliografiyalari tahlil qilindi.

O'pkadan tashqari azolar tuberculyozi va ichak mikrobiotasi: Respublikada o'pkadan tashqari a'zolar tuberculyozi tizimida suyak-bo'gimlar tuberkulyozi yetakchi o'rinni egallab, kasallikning umumiy, ortopedik va nevrologik asoratlarini antibakterial dorilarining sezgirligini hisobga olgan holda, kasallikning barvaqt davrida jarrohlik davosiga katta ahamiyat berilmoqda. Umurtqa pog'onasi tuberkulyozi mikobakteriyalar keltirib chiqaradigan kasallik bo'lib, dunyo bo'ylab har yili 100 000 dan ortiq bemorlarga umurtqa pog'onasi tuberculyozi tashxisi qo'yiladi. Zamonaviy sharoitda barvaqt va to'liq qayta tiklashga qaratilgan kompleks davo choralari o'tkazilishiga qaramasdan, tuberkulyoz bilan zararlangan suyak-bo'gimlar segmentida qaytmas va funktsional o'zgarishlar natijasida uzoq muddatli va chuqur darajada kasallanishdan nogironlik qayd etilmoqda. Tuberkulyozni davolashning past samaradorligiga sabablardan biri; - tizimli yallig'lanish javobining bir qismi sifatida ichak mikrobiotasining buzilishidir. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, inson ichak mikrobiotasining tarkibi va funksiyasiga turli omillar; - yosh, genetika, atrof-muhit ta'siri, ovqatlanish va dori-darmonlar ta'sir qilishi mumkin [7,8]. O'pkadan tashqari azolar tuberculyozi bemorlarida, ayniqsa antibakterial ximioterapiyadan oldin, ichak mikrobiotasining alfa xilma-xilligi va funktsionalligida sezilarli o'zgarishlar kuzatilib, ichak mikrobiotasining o'ziga xos xususiyati, ya'ni foydali bakteriyalarning kamayishi va opportunistik patogenlarning ko'payishi qayd etilgan [6]. Ma'lumki, tuberculyoz kasalligini davolashda *M. tuberculosis* hujayra devorining maxsus tuzilishi tufayli oshqozon kislotasi to'sig'iga ko'proq chidamli bo'lishi va tizimli yallig'lanish reaksiyasi doirasida ichak mikrobiotasining buzilishi xisoblanadi [3]. Adabiyotlarda o'pka tuberculyozida ichak mikrobiotasining holatini o'rganishga bag'ishlangan ma'lum miqdordagi ma'lumotlar mavjud bo'lib [7,8], o'pkadan tashqari a'zolar tuberculyozi, xususan, suyak-bo'gimlar tuberkulyozida ichak mikrobiotasining kasallik patogenezida yetarlicha o'rganilmagan bo'limi bo'lib qolmoqda. Ichak mikrobiotasi va suyak gomeostazi o'rtasidagi bog'liqlik bo'yicha tadqiqotlarda ichak mikrobiotasi suyak gomeostazini immun, metabolik va endokrin tizimlar orqali tartibga solishi ko'rsatib o'tilgan. Rasm 1.

rasm 1. Suyak gomeostazida ichak mikrobiotasi.



Ichak mikrobiotasi tizimli immun hujayralari bilan o'zaro ta'sir qilib, ichak epiteliy to'sig'ini tartibga soladi va ichak bilan bog'liq limfoid to'qima va qon oqimiga kiradi, va natijada ichak mikrobiotasi tananing immun tizimi bilan chambarchas bog'liq bo'lib, bu o'zaro ta'sir suyak va bo'gimlar salomatligi uchun muhimdir [3]. Ichak mikrobiotasi shuningdek, suyak metabolizmini tartibga solishi mumkin bo'lgan insulin va glyukagon kabi gormonlar ishlab chiqarilishi va sekretsiyasiga ta'sir qiladi.

Ma'lumki, mikrobiota va immunitet tizimi o'rtasidagi bu o'zaro ta'sirlar gomeostatik va qattiq tartibga solinadi. Shuning uchun, bu muvozanatning har qanday buzilishi makroorganizm immunitetiga ta'sir qiladi. Ilmiy dalillar shuni ko'rsatadiki, ichak mikrobiotasi o'zining foydali ta'sirini ovqat hazm qilish va ozuqa moddalarining so'rilishi, immunitet tizimini modulyatsiya qilish va patogenlardan himoya qilish kabi fiziologik jarayonlarda ishtirok etish orqali amalga oshiradi [9].

Adabiyotlarda ichak inson tanasining eng katta "immun a'zosi" [4] va ichak mikrobiotasi 100 trilliondan ortiq kommensal mikroorganizmlarni o'z ichiga olgan murakkab va dinamik ekotizimligi va taksonomik tarkibida *Firmicutes* va *Bacteroidetes* ustunligi, aktinobakteriyalar va proteobakteriyalar, shuningdek, *Verrucomicrobia*, *Fusobacteria* va *Euryarchaeota* kabi boshqa muhim taksonomik guruhlarning darajasi biroz kamligi ko'rsatib o'tilgan [2]. Ichak bilan bog'liq eng keng tarqalgan bakterial taksonomik guruhlarga *Firmicutes* (200 dan ortiq turkum bilan ifodalanadi) va *Bacteroidetes* kiradi, ular birgalikda ichak hamjamiyatining mikrobial xilma-xilligining qariyb 90% ni tashkil qiladi [1,14,15]. Kamroq tarqalgan, ammo funktsional jihatdan ham muhim filalarga *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* va *Verrucomicrobia* kiradi [14,15]. Klinik tadqiqotlarda tuberculyoz kasalligida ichak mikrobiotasidagi xarakterli o'zgarishlarini, jumladan, *Faecalis* bakteriyalarining kamayishi va *Enterobacteriaceae* bakteriyalarining ko'payishini, qaytalanuvchi tuberculyozda esa, *Lachnospira* va *Roseburia* (*filum Firmicutes*) kamayishi, bu esa qisqa zanjirli yog' kislotalarini ishlab chiqarish va ularning keyingi tartibga solish ta'siriga salbiy ta'siri ko'rsatib o'tilgan [8].

Enterotiplar tushunchasi munozarali bo'lib qolmoqda, chunki mikrobiotaning uchta enterotipga bo'linishi juda sodda degan fikrlar mavjud [6]. 1-enterotipdagi dominant bakteriyalar bo'lgan *Bacteroides* shakarlarni parchalash yuqori saxarolitik faollikka, ya'ni metabolizm paytida glyukoza, laktoza, saxarozaning parchalanishi va energiya ishlab chiqarishga ega bo'lib, asosan uglevodlar va oqsillarni fermentatsiya qilish orqali energiya oladi. *Bacteriodesning* yana bir muhim vazifasi qisqa zanjirli yog' kislotalarini ishlab chiqarish va ularning vitaminlar, C, B1, B2, B5, B7 va B12 sintezida ishtirok etishidir. 2-enterotipda ichak musin glikoproteinlarini parchalash qobiliyatiga ega bo'lgan *Prevotella* (*Staphylococcus*, *Helicobacter*, *Escherichia/ Shigella*, *Veillonella* va boshqalar) va *Desulfovibrio* avlodlari ustunlik qiladi. Shunday qilib, *Desulfovibrio* a'zolari hosil bo'lgan sulfatdan foydalanib, *Prevotella* bakteriyalari tomonidan musin desulfatsiyasi tezligini bilvosita oshiradi. *Prevotella* bakteriyalari hayot sikllari davomida himoya shilliq qavatini yo'q qiladi, bu esa oshqozon-ichak shilliq qavatida turli nuqsonlarning paydo bo'lishiga olib keladi [11].

Enterotip 3 tarkibida *Ruminococcus* avlodlari vakillari (*Ruminococcus*, *Akkermansia*, *Dialister* va boshqalar) va *Blautia* mavjud bo'lib, ular kraxmaldan energiya ajralib chiqishida muhim rol o'ynaydi va glikoproteinlarni parchalash va tsellyulozani parchalashga qodir. Bundan tashqari, *Ruminococcusning* uglevodlarning so'rilishini yaxshilashi va qondagi glyukoza darajasini oshirishi ko'rsatilgan va ichak mikrobiotasi tuberculyoz kasalligining oldini olishda, kasallikning rivojlanishini sekinlashtirishda hal qiluvchi ahamiyatga ega bo'ladi [2]. Ko'pgina genlar inson genomida mavjud emas, bu esa ichak mikrobiotasiga makroorganizmga bir qator o'ziga xos funktsiyalarni bajarishga imkon beradi. Mikrobiom tarkibini tahlil qilish natijalari uning o'pkadan tashqari a'zolar tuberculyozi jadal antibakterial terapiya davomida diagnostik va

prognostik marker sifatidagi ahamiyatini ko'rsatib, kasallik og'ir asoratli holatlarda davolashning natijalarini yaxshilaydigan istiqbolli terapiyalarni ishlab chiqish uchun asos yaratadi [10]. Ma'lumki, ichak mikrobiotasi, yoki uning metabolik mahsulotlari qisqa zanjirli yog' kislotalari, periferik 5-HT (5-гидрокситриптофан) biosintezi uchun zarurdir. Serotonin suyak zichligini tartibga solishda muhim regulyatorlaridan biri bo'lib, uning sintez joyiga qarab turli funktsiyalarni bajaradi: miya tomonidan ishlab chiqariladigan serotonin (Brain-derived serotonin-BDS) osteoblastlarning ko'payishini rag'batlantiradi, ichak tomonidan ishlab chiqariladigan serotonin (Gut-derived serotonin-GDS) suyak hosil bo'lishiga salbiy ta'sir ko'rsatadi. Shunday qilib, mikroblar, miya-ichak-suyak (miya-ichak-suyak chizig'i) tizimi o'rtasidagi o'rnatilgan bog'liqliklar suyak-bo'gimlar tuberkulyozining patogenezida yangi yondashuvning to'g'riligini tasdiqlaydi. 2011-yilda inson mikrobiomini shifrlash bo'yicha xalqaro loyihalar doirasida: Inson mikrobiomi loyihasi (Human Microbiome Project (HMP)) va Inson ichak traktining metagenomikasi (Metagenomics of human intestinal tract (MetaHIT)), bir guruh olimlar bir nechta qit'alarni qamrab olgan global tadqiqot natijalariga asoslanib, oshqozon-ichak tizimida yashovchi mikroorganizmlarning xilma-xilligi orasida ular ikkita dominant bakteriyalar turini aniqladilar: *Bacteroidetes* (*Bacteroides* va *Prevotella* turkumi) va *Firmicutes* (*Ruminococcus* turkumi) [6]. Uch milliondan ortiq genlar allaqachon ketma-ketlashtirilgan - bu inson genomidagi genlarning umumiy sonidan 150 baravar ko'p [10]. 16S (Svedberg birliklari) ribosomal RNK genlarini ketma-ketlashtirish uchun zamonaviy molekulyar genetik texnologiyalardan foydalanish shuni ko'rsatdiki, tuberculyoz kasalligi bilan og'rikan bemorlarda sog'lom odamlarga nisbatan umumiy mikrobial xilma-xillik; ya'ni, alfa xilma-xillik va turli xil mikroorganizmlar nisbati - ichak mikrobiotasining beta xilma-xilligi o'zgarishi kuzatiladi [9]. Bir qator mualliflarning fikriga ko'ra, ichak disbiozi tuberculyoz kasalligi infeksiyasiga qarshi immunitet himoyasining pasayishiga olib keladi, bu esa tuberculyoz kasalligiga moyillikning oshishiga, tuberculyoz kasalligining qaytalanishi kuzatiladi. Ichak mikrobiotasining xarakterli xususiyatlarini aniqlash tuberculyoz kasalligining oldini olish, barvakt tashxisoti va davolash vositasi sifatida ichak mikrobiotasining potentsial qo'llanilishi bo'yicha ilmiy tushunchalar beradi [13]. Shu munosabat bilan, inson ichaklaridagi mikrobial muvozanatning genetik barqarorligini tushunish tibbiyotda mikrobiota ma'lumotlarini yanada qo'llash uchun katta ahamiyatga ega [12]. *M. tuberculosis* infeksiyasi immun tizimining va ichak mikrobiomining disregulyatsiyasiga olib kelishi ma'lum [4]. Yaqinda o'tkazilgan bir qancha tadqiqotlar ichak mikrobiotasining immunomodulyator mexanizmi haqida dalillarni taqdim etdi, bu esa *M. tuberculosis* javobiga ta'sir qilishi mumkin bo'lgan qisqa zanjirli yog' kislotasi metabolitlarini ishlab chiqaradi [5]. Bizning tadqiqotimiz ichak mikrobiotasi va tuberculyoz kasalligi o'rtasidagi sababiy bog'liqlikni qo'llab-quvvatlaydi, ichak mikrobiotasi tuberculyoz kasalligiga sababchi ta'sir ko'rsatadi. Ichak mikrobiotasining xarakterli xususiyatlarini aniqlash tuberculyoz kasalligining oldini olishda, tashxisotida va davolash vositasi sifatida ichak mikrobiotasining salohiyatli qo'llanilishi bo'yicha ilmiy tushunchalar beradi [13].

Хулоса: O'pkadan tashqari a'zolar tuberculyozida ichak mikrobiotasidagi nomutanosibligi ichak to'sig'ining buzilishiga olib kelishi, bu esa bakteriyalar va metabolitlarning qon oqimiga kirishiga va yallig'lanish reaksiyasini qo'zg'atishga imkon beradi. Miya-ichak-suyak chizig'ining immun, metabolik va endokrin mexanizmlari o'pkadan tashqari a'zolar tuberculyozi, shu jumladan, suyak-bo'g'imlar tuberculyozi patogenezida yangi yondashuv va terapevtik strategiyalarni ishlab chiqish uchun nazariy asos yaratishga yordam beradi. Biroq, o'pkadan tashqari a'zolar tuberculyozi, xususan, suyak-bo'g'imlar tuberculyozida miya-ichak-suyak chizig'i bilan bog'liq o'ziga xos funktsiyalar va salohiyatli terapevtik yondashuvlarni aniqlash uchun qo'shimcha tadqiqotlarni talab etadi.

Adabiyotlar:

1. ВОЗ (2021). Глобальный доклад о туберкулезе за 2021 г. Всемирная организация здравоохранения. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
2. Becattini S, et al., Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. 2016 Jun;22(6):458-478. doi: 10.1016/j.molmed.2016.04.003.
3. Bushman FD, Lewis JD, Wu GD. Diet, gut enterotypes and health: is there a link? Nestle Nutr Inst Workshop Ser. 2013;77:65-73.
4. Colom André et al., Front. Immunol., 14 November 2018 Sec. Microbial Immunology Volume 9 - 2018 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02656>
5. Dumas A, Corral D, Colom A, Levillain F, Peixoto A, Hudrisier D, et al. The Host Microbiota Contributes to Early Protection Against Lung Colonization by Mycobacterium tuberculosis. Front Immunol. 2018 Nov 14;9:2656. DOI: 10.3389/fimmu.2018.0265
6. Eribo OA, du Plessis N, Ozturk M, Guler R, Walzl G, Chegou NN. The gut microbiome in tuberculosis susceptibility and treatment response: guilty or not guilty? Cell Mol Life Sci. 2020 Apr;77(8):1497-1509. DOI: 10.1007/s00018-019-03370-4
7. Enjeti, Aditya, Harindra Darshana Sathkumara, and Andreas Kupz. 2023. "Impact of the Gut-Lung Axis on Tuberculosis Susceptibility and Progression." *Frontiers in Microbiology* 14: 1209932. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1209932>
8. Jason Lloyd-Price, IBDMDB Investigators, Cesar Arze, Ashwin N. Ananthakrishnan, Melanie Schirmer, et. al.. (2019). Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature*. 569, 655-662;
9. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8787.
10. Ji Youn Yoo, Maureen Groer, Samia Valeria Ozorio Dutra, Anujit Sarkar, Daniel Ian McSkimming. Gut Microbiota and Immune System Interactions. 2020 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). PMID: 33076307
11. Greenhalgh K. et al., The human gut microbiome in health: establishment and resilience of microbiota over a lifetime. *Environmental Microbiology*. 2016. №18(7). P. 2103–2116.
12. Goma E.Z., Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review 2020 Dec;113(12):2019-2040. doi: 10.1007/s10482-020-01474-7. Epub 2020 Nov 2.
13. Harding, E. (2020). WHO global progress report on tuberculosis elimination. *Lancet Respir. Med*. 8, 19. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30418-7
14. Hu Y., et al., The Gut Microbiome Signatures Discriminate Healthy From Pulmonary Tuberculosis Patients // *Frontiers in cellular and infection microbiology*. – 2019. – Vol. 90, № 9. – P. 90. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00090>
15. Hu Y, Yang Q, Liu B, Dong J, Sun L, Zhu Y, Su H, Yang J, Yang F, Chen X, Jin Qi., Gut microbiota associated with pulmonary tuberculosis and dysbiosis caused by anti-tuberculosis drugs. *J Infect*. 2019;78(4):317–322. doi: 10.1016/j.jinf.2018.08.006.